

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-51367

(P2000-51367A)

(43) 公開日 平成12年2月22日 (2000. 2. 22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 M 29/02

識別記号

F I

A 6 1 M 29/02

テマコード\* (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平11-184276

(22) 出願日 平成11年6月29日 (1999. 6. 29)

(31) 優先権主張番号 0 9 1 2 1 7

(32) 優先日 平成10年6月30日 (1998. 6. 30)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(31) 優先権主張番号 2 9 4 1 6 4

(32) 優先日 平成11年4月18日 (1999. 4. 18)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591286579  
エシコン・インコーポレイテッド  
ETHICON, INCORPORATED  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ  
マービル、ユー・エス・ルート 22

(72) 発明者 シェッド・エフ・エイ・ホセイニー  
アメリカ合衆国、08820 ニュージャージ  
ィ州、エディソン、ミッシェル・サークル  
347

(74) 代理人 100068474  
弁理士 田澤 博昭 (外1名)

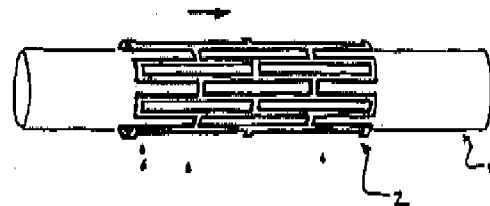
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スtentコーティング方法

(57) 【要約】

【課題】 通路にブリッジが形成されないstentのコーティング方法を提供する。

【解決手段】 第一の面及び第二の面とそれらの間にある通路とを有するstent 2を、通路のブロックとブリッジを避けてコートする方法を提供する。この方法は、stent 2をフィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む液体コーティング溶液に、フィルム形成生物学的適合性ポリマーがstent 2の少なくとも1つの面をコートできる条件下で接触させ、このとき、通路を通る流体流を維持してフィルム形成生物学的適合性ポリマーが通路をブロックするのを実質的に防ぐ。この方法によりコートされたstentも示される。



(2)

特開2000-51367

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 外面と内面と、前記外面と前記内面の間にある通路とを有するステントのコーティング方法であって、前記方法は、

(a) 前記ステントを、フィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む液体コーティング溶液に、前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーが前記ステントの少なくとも1つの面をコートできる条件下で接触させ、

(b) 前記コーティング溶液が乾燥する前に、前記ステントの通路からの流体の動きを形成し、前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーが前記通路をブロックするのを実質的に防ぎ、

(c) 前記ステントを乾燥して、第一のコーティングにより少なくとも1部がコートされたステントを提供する方法。

【請求項2】 第一の面と第二の面と、前記第一の面と前記第二の面の間にある通路とを有するチューブ状ステントのコーティング方法であって、前記方法は、

(a) 前記チューブ状ステントを心棒上に置き、その後、

(b) 前記ステントと前記心棒を、前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む液体コーティング溶液に、前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーが前記ステントの少なくとも1つの面をコートできる条件下で接触させ、このとき、前記ステントを前記心棒に対して動かし前記通路を通る流体流を形成し、フィルム形成生物学的適合性ポリマーが前記通路をブロックするのを実質的に防ぎ、

(c) 前記ステントを乾燥して、第一のコーティングにより少なくとも1部がコートされたチューブ状ステントを提供する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、一般に外科用器具のコーティング方法に関する。特に、本発明はステント及びその類似物の改善されたコーティング方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 ステントは一般に開いた管状の構造体であり、身体管腔の機能を回復させる医療方法においてますます重要になっている。ステントは、今日通常心臓への十分な血流を回復させるための血管形成術のような経管方法に使われている。しかしながら、ステントは血栓症又は再狭窄を生じる異物反応を刺激する場合がある。このような合併症を避けるために、このような合併症又は他の合併症の発症を減らし、組織自身によって又は管腔へ治療化合物を送り込むことによって組織機能を回復させるために、様々なステントのコーティング及び組成物が文献で提示されてきた。

【0003】 ステントは、一般にポリマー又はポリマー及び医薬/治療薬剤又は医薬品で、ステントを単純に浸漬して又はスプレーコーティングしてコートする。これらの方法は、ワイヤ（Wiktorステント）又はリボン（Gianturco）から製造された開口構造をした初期ステントデザインに受け入れられている。比較的低いコーティング重量（約4%ポリマー）の浸漬コーティングは、器具の構造部材間のオープンスペースを過剰コーティング・ブリッジする（即ち、横切ってフィルムが形成されること）ような問題はなく、このようなステントをうまくコートできる。このブリッジが特に懸念されるのは、あまり開いていない構造をしているPalma-Schatz, Crown, Multilink又はGFXステントのようなより現代的なステントをコートする場合である。オープンスペース（sluts）のブリッジが好ましくないのは管腔内配置の間の拡張など、ステントの機械的機能に干渉するからである。ブリッジは膨張時に破裂して近隣の血行動態環境における血流妨害を生じることによって、血小板の沈積を活性化させる部位を提供する恐れがあり、また、ブリッジフィルムの破片物が裂けて更なる合併症を引き起こす恐れがある。また、オープンスロットのブリッジは内皮細胞の移行を阻み、内皮細胞によるステントの被包をもたらし場合もある。

【0004】 同様に、スプレーコーティングも工程の間に多量のスプレーが失われ、器具に取り込ませる薬剤の多くが極めて高価である点で問題となり得る。さらに、幾つかの場合では、高濃度のコーティング及び薬剤でコートされたステントを提供することが望まれる。高濃度コーティング（追加の薬剤を含む～15%のポリマー）は、高い薬剤負荷（ロード）を達成するのに好ましい手段である。文献には、多重浸漬コーティングがステントにより厚いコーティングをする手段として記載されている。しかし、薬剤の組成及び相分散は持続性放出に影響を及ぼす。さらに、低濃度溶液から多重浸漬コーティングを適用すると薬剤の有無に関わらず、溶液濃度とステントに付着するコーティングの量との間で平衡に達するため、しばしば負荷レベルが限定される。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 ブリッジを避けてステント面に好ましいコーティングを可能とするステントのコーティング方法を開示する。この方法は、第一の面及び第二の面とそれらの間にある通路とを有するステントをフィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む液体コーティング溶液に、フィルム形成生物学的適合性ポリマーがステントの少なくとも1つの面をコートできる条件下で接触させ、このとき、通路を通る流体流を維持してフィルム形成生物学的適合性ポリマーが通路をブロックするのを実質的に防ぐことを含むものである。

【0006】 本発明の好ましい実施形態では、第一の面及び第二の面とそれらの間にある通路とを有するチュー

(3)

特開2000-51367

3

ブ状ステントを心棒(mandrel)上に置き、ステントと心棒を、フィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む液体コーティング溶液に、フィルム形成生物学的適合性ポリマーがステントの少なくとも1つの面をコートできる条件下で接触させ、このときステントを心棒に対して動かし通路を通る流体流を形成し、フィルム形成生物学的適合性ポリマーが通路をブロックするのを実質的に防ぐことを含む。

【0007】本発明の他の実施形態では、第一の面及び第二の面とそれらの間にある通路とを有するフィルム形成生物学的適合性ポリマーでコートされているチューブ状ステントが提供される。ここでポリマーコーティングは、コートされたステントの重量で0.5%より重く、通路はポリマーコーティングのブリッジで実質的にブロックされていない。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明は医療器具のコーティング方法を提供する。ここに示す方法は、従来の浸漬コーティングではブロックされたりブリッジが形成される恐れのある通路を有する医療器具をコートするのによく適する。前述したように、ブリッジの形成を避けることはステントなどの穴のあいた構造体のコーティングでは特に重要である。ブリッジは約125ミル未満の小さな寸法の通路、特に約50ミル未満の小さな寸法の通路を有するステントでは、重大な問題である。

【0009】ステントは一般に円筒形で、スロット、卵形、円形又は他の形状の通路が穿孔されている。また、ステントはらせん状に巻いた又は曲がりくねったワイヤから構成されていてもよく、ワイヤ間の空間が通路を形成する。ステントは、平らで穿孔した構造体を巻いてチューブ状又は円筒状構造体を形成したものでもよく、これを織り、巻き、穴をあけ、エッチング又は切って通路を形成する。本発明の方法でコートできるステントの例として、限定はしないが、米国特許第4,733,665号(以後、PalmaZステントと呼ぶ、図1に示す)、同第4,800,882号(以後、Gianturcoステントと呼ぶ)、同第4,886,062号(以後、Wiktorステントと呼ぶ)及び同第5,514,154号(以後、Guidant RX Multilink(商標)ステントと呼ぶ)に示すステントが挙げられる。これらのステントは、生物学的適合性物質(生物学的安定性で生物学的吸収性の物質を含む)から製造できる。適当な生物学的適合性金属の例として、限定はしないがステンレス鋼、タンタル、チタン合金(ニチノールを含む)及びコバルト合金(コバルト-クロム-ニッケル合金を含む)が挙げられる。適当な非金属生物学的適合性物質の例として、限定はしないが、ポリアミド、ポリオレフィン(即ち、ポリプロピレン、ポリエチレンなど)、非吸収性ポリエステル(即ち、ポリエチレンテレフタレートなど)及び生物学的吸収性脂肪族ポリエステル(即ち、乳酸、グリコール酸、

4

ラクチド、グリコリド、パラジオキサノン、トリメチレンカルボネート、 $\epsilon$ -カプロラクトンなど及びこれらの混合物のホモポリマー及びコポリマー)が挙げられる。

【0010】本発明は、ブロック又はブリッジの形成を避けるために、穿孔医療器具の通路を通る流体の流れ又は動きを用いる。流体流は、ステントに挿入される穿孔マニホールドなどのアクティブフローシステムにより形成でき、通路を通してコーティング流体を循環させることにより形成できる。又は流体流は、コーティングプロセスの間ステントに対して動く心棒上又は小さなチューブ内にステントを配置することにより形成できる。これにより、通路を通る流体流を十分に形成して、ブロック又はブリッジの形成を防ぐ。

【0011】図2に示すように、本発明の一実施形態では、ステント2を、ステントの管内通路12の内径dより小さな心棒6の上に置き、コーティング溶液に浸す。コーティング溶液バスから取り出した後、コートされたステントを心棒に対して(好ましくは一方向に)動かす。図3は、バスから取り出した後のステント2の心棒6に対する動きを示す図である。心棒の外径とステントの内径の相対的關係により浸漬した後、コーティングがまだ湿っている間、ステントの心棒の長さに沿った動きにより通路(slots)10が一掃され、乾燥してもその状態が残る。ステントと心棒との相対的な動きは、ステントと心棒の間の限定された隙間(clearance)により、高い剪断速度を生じ、それがスロットを満たしているコーティングフィルムの表面張力を破り、ステント上に滑らかで欠陥のないコーティングを付与する。好ましくはステントが、コーティング溶液と接触していない心棒の部位の方へ動く。図3は、コーティング14でコートした後のステント2の斜視図である。以下のさらなる利点がある高い濃度のコーティングが可能であり、ステント直径に対する心棒直径(the clearance)を適当に選択することにより、ステントの内側と外側コーティングの相対的厚みをコントロールできる。例えば、ステントコーティングを外面で厚くして管壁と接触させることができるし、また内面で厚くして流体流と相互作用させることができる。

【0012】心棒は種々のデザインが可能である(即ち、テーパ付円錐形、円筒形、スロット付き円筒形、卵形、三角形又は多角形の断面を介する心棒、管又はパドルの付いた軸を含む)。さらに、ステントに対する心棒の動きは横方向だけでなく回転も含む。通路に対し十分な剪断流を確保する心棒デザインの目的は、通路が確実にブロックされないことである。

【0013】本出願においてコーティングに使用できるフィルム形成ポリマーは、吸収可能又は非吸収可能でもよいが、脈管壁への刺激を最小にするため生物学的適合性でなければならない。ポリマーは所望の放出速度又は

(4)

特開2000-51367

5

6

所望のポリマー安定性の程度により、生物学的に安定でも生物学的に吸収性でもよいが、生物学的吸収性ポリマーは生物学的安定性ポリマーと異なり、埋め込んだ後長く存在して好ましくない慢性的な局所反応を引き起こさないのが好ましい。さらに生物学的吸収性ポリマーには、長期間に亘ってステントとコーティングの間の接触ロスが存在する危険がない。このようなロスは生物学的環境応力(stress)により引き起こされ、ステントを組織内で被包した後ですらコーティングをずらし、他の問題を生じるので、このようなロスがない生物学的吸収ポリマーは有利である。

【0014】使用可能な適当なフィルム形成生物学的吸収性ポリマーの例には、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、コポリ(エーテルエステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、ポリ(イミノカルボネート)、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル、ポリアミドエステル、アミド基含有ポリオキサエステル、ポリ(無水物)、ポリホスファゼン、生体分子及びこれらの混合物から選択されたポリマーがある。本発明の目的に合う脂肪族ポリエステルの例には、ラクチド(乳酸、D-, L-及びメソラクチドを含む)、ε-カプロラクトン、グリコリド(グリコール酸を含む)、ヒドロキシブチレート、ヒドロキシバレレート、パラジオキサノン、トリメチレンカルボネート(及びそのアルキル誘導体)、1,4-ジオキセパン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、6,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2-オン、のホモポリマーとコポリマー及びこれらのポリマー混合物がある。本発明の目的に合うポリ(イミノカルボネート)には、「生分解性ポリマーハンドブック」、Domb, Kost及びWisemen編集、Hardwood Academic Press発行、1997年、第251頁乃至第272頁にKennitzerとKohnにより示されているものが含まれる。本発明の目的に合うコポリ(エーテルエステル)には、「ジャーナル・オブ・バイオマテリアルズ・リサーチ」、第22巻、第993頁乃至第1009頁、1988年にCohnとYounesにより示される、及び、Polymer Preprints (ACSポリマーケミストリー部)、第30(1)巻、第498頁、1989年(例えば、PEO/PLA)にCohnにより示されるコポリエステル-エーテルを含む。本発明の目的に合うポリアルキレンオキサレートには、米国特許第4,208,511号、同第4,141,087号、同第4,130,639号、同第4,140,678号、同第4,105,034号及び同第4,205,399号が含まれる(これらはここに援用する)。ポリホスファゼン；L-ラクチド、D-, L-ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、パラジオキサノン、トリメチレンカルボネート及びε-カプロラクトンから製造されるコポリマー、ターポリマー及び高次混合モノマーに基づくポリマーなどが、「ポリマーサイエンス辞典」、第13巻、第31頁乃至

10

20

30

40

50

第41頁、Wiley Intersciences, John Wiley & Sons、1988年、Allcock、及び「生分解性ポリマーハンドブック」、Domb, Kost及びWisemen編集、Hardwood Academic Press発行、1997年、第161頁乃至第182頁に、Vandorpe, Schacht, Dejardin及びLemouchilにより示されている(これらはここに援用する)。HOOC-C<sub>m</sub>H<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C<sub>m</sub>H<sub>2</sub>-COOH(ここで、mは2乃至8の整数)の形の二酸から形成されるポリ無水物、及び炭素数12までの脂肪族アルファ-オメガ二酸とのコポリマーである。アミン及び/又はアミド基を含むポリオキサエステル、ポリオキサアミド及びポリオキサエステルは、以下の1以上の米国特許に示されている、米国特許第5,464,929号、同第5,595,751号、同第5,597,579号、同第5,607,687号、同第5,618,552号、同第5,620,698号、同第5,645,850号、同第5,648,088号、同第5,698,213号及び同第5,700,583号(これらはここに援用する)。「生分解性ポリマーハンドブック」、Domb, Kost及びWisemen編集、Hardwood Academic Press発行、1997年、第99頁乃至第118頁(ここに援用する)に、Hellerにより示されるようなポリオルトエステルである。本発明の目的に合うフィルム形成ポリマー生分子には、人体で酵素分解される可能性のある、又は人体で加水分解により不安定である天然物質が含まれる。例えば、フィブリン、フィブリンノーゲン、コラーゲン、エラスチン及びキトサン、スターチ、脂肪酸(及びそのエステル)、グルコソグリカン(glucosoglycan)及びヒアルロン酸などの吸収性生物学的適合性多糖類などがある。

【0015】ポリウレタン、シリコン、ポリメタクリレート、ポリエステル、ポリアルキルオキサイド(例えばポリエチレンオキサイドなど)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリビニルピロリドンなどの慢性組織反応が比較的低い適当なフィルム形成生物学的安定性ポリマー、さらに、架橋ポリビニルピロリジノン及びポリエステルから形成されるものなどのヒドロゲルも、使用できる。他のポリマーも溶解し、ステントに硬化又は重合できるものなら使用できる。これらの例として、ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン-アルファオレフィンコポリマー；アクリル酸ポリマー(メタクリレートを含む)とコポリマー、ポリビニルクロライドなどのビニルハライドポリマーとコポリマー；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリビニリデンフルオライドとポリビニルデンクロライドなどのポリビニリデンハライド；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族；ポリビニルアセテートなどのポリビニルエステル；エチレン-メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂、

(5)

特開2000-51367

7

8

エチレンービニルアセテートコポリマーなどの各種ビニルモノマー同士及びオレフィンとのコポリマー；ナイロン66、ポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキド(alkyd)樹脂；ポリカルボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨントリアセテート、セルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート；セロファン；セルロースニトレート；セルロースプロピオネート；セルロースエーテル（即ち、カルボキシメチルセルロースとヒドロキシアルキルセルロース）；及びこれらの組み合わせがある。また、本出願の目的に合うポリアミドの例には、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 及び $\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_y-$ （ここで、 $n$ は好ましくは6乃至13の整数、 $x$ は6乃至12の整数、及び $y$ は4乃至16の整数である）の形のポリアミドがある。上記の列挙は例であって限定するものではない。

【0016】コーティングに使用するポリマーは、蠕性又は粘着性でないほど十分に高い分子量を有するフィルム形成ポリマーでなければならない。また、ポリマーは20 ステントに接着しなければならないが、ステントに付着した後は容易に変形して血流力学上の応力によりずれてはならない。ポリマーの分子量は十分な強度を有する程度十分に高くなくてはならず、ステントを取り扱い展開する間にすり切れたり、ステントを拡張する間にひび割れてはならない。本発明に使用するポリマーの融点は40℃、好ましくは約45℃、より好ましくは50℃、最も好ましくは55℃より高くなければならない。

【0017】本出願に使用する好ましいコーティング用ポリマーは、生物学的吸収性エラストマーであり、より30 好ましくは脂肪族ポリエステルエラストマーである。適当な割合の脂肪族ポリエステルコポリマーはエラストマーである。エラストマーには、金属ステントに良く接着しやすく、ひび割れすることなくかなりの変形にも耐えるという利点がある。コートされたステントが拡張するとき、高い伸びと良好な接着により、他のポリマーコーティングに比べ良好な性質が付与される。適当な生物学的吸収性エラストマーの例は、ここに援用する米国特許第5,468,253号に記載されている。好ましくは、脂肪族ポリエステル系の生物学的吸収性生物学的適合性エラストマーには、以下のエラストマーコポリマーからなる群から選択されるものが含まれるが、それらには限定されない。すなわち、 $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリドのエラストマーコポリマー（好ましくは $\epsilon$ -カプロラクトンのグリコリドに対するモル比は約35：65乃至約65：35、より好ましくは45：55乃至35：65）、L-ラクチド、D-ラクチド、これらの混合物又は乳酸コポリマーを含む $\epsilon$ -カプロラクトンとラクチドのエラストマーコポリマー（好ましくは $\epsilon$ -カプロラクトンのラクチドに対するモル比は約35：65乃至約65：35、最も好ましくは約45：55乃至30：70又は約90：10乃至約80：20）、p-ジオキサノン（1,4-ジオキサノン-2-オン）とL-ラクチド、D-ラクチド及び乳酸を含むラクチドのエラストマーコポリマー（好ましくはp-ジオキサノンのラクチドに対するモル比が約40：60乃至約60：40）、 $\epsilon$ -カプロラクトンとp-ジオキサノンのエラストマーコポリマー（好ましくは $\epsilon$ -カプロラクトンとp-ジオキサノンのモル比が約30：70乃至70：30）、p-ジオキサノンとトリメチレンカルボネートのエラストマーコポリマー（好ましくはp-ジオキサノンのトリメチレンカルボネートに対するモル比が約30：70乃至70：30）、トリメチレンカルボネートとグリコリドのエラストマーコポリマー（好ましくはトリメチレンカルボネートのグリコリドに対するモル比が約30：70乃至約70：30）、L-ラクチド、D-ラクチド、それらの混合物又は乳酸コポリマーを含むトリメチレンカルボネートとラクチドのエラストマーコポリマー（好ましくはトリメチレンカルボネートのラクチドに対するモル比は約30：70乃至約70：30）及びこれらの混合物から選択されるものが好ましい。この技術分野でよく知られているように、これらの脂肪族ポリエステルコポリマーは異なる加水分解速度を有するため、エラストマーの選択はコーティング吸着の必要性に一部基づく場合がある。例えば、 $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドコポリマー（各々45：55モルパーセント）フィルムは、擬似生理的緩衝液中で2週間後に最初の強度の90%が失われ、 $\epsilon$ -カプロラクトン-コラクチドコポリマー（各々40：60モルパーセント）は同じ緩衝液中で12週間乃至16週間で強度の全てが失われる。加水分解の速いポリマーと遅いポリマーの混合物を使用し、強度保持時間を調整できる。

【0018】好ましい生物学的吸収性エラストマーポリマーは、25℃で1デシリットル当たり0.1グラム（g/dL）のヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）中のポリマー溶液で測定して、約1.0dL/g乃至約4dL/g、好ましくは約1.0dL/g乃至約2dL/g、最も好ましくは約1.2dL/g乃至約2dL/gの粘性を有していなければならない。

【0019】ステントを適切にコートするために粘性、ポリマーの付着レベル、薬剤の溶解性、ステントの湿潤性、溶媒の蒸発速度に適切なバランスが存在するように溶媒を選択する。好ましい実施形態では、薬剤とポリマーの両方が溶媒に溶けるような溶媒が選択される。幾つかの場合では、コーティングポリマーが溶媒に溶け、薬剤が溶媒のポリマー溶液に分散するように、溶媒が選択されなければならない。この場合、選択された溶媒は薬剤の小粒子が凝集又は集まって粒子集合体となり使用中にステントのスロットを塞ぐことがないように、薬剤小

粒子を懸濁できなければならない。処理中に溶媒をコーティングから完全に乾燥させることが目的であるが溶媒が無毒で発癌性でなく、環境に優しいことは大きな利点である。粘性と蒸発速度をコントロールするために、混合した溶媒システムも使用できる。全ての場合で、溶媒は薬剤と反応してはならず又は薬剤に対し不活性でなければならない。好ましい溶媒の例には、限定されないが、アセトン、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 2-トリクロロエタン（TCE）、種々のフロン、ジオキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）及びジメチルアセトアミド（DMAC）がある。

【0020】一般にフィルム形成生物学的適合性ポリマーコーティングを使用して、ステントを流れる血液の局所的乱流と悪い組織反応を減らす。また、コーティングは薬学的に活性な物質をステントの配置部位に投与するためにも使用できる。一般に、ステントにあるポリマーコーティング量はポリマーとステントのデザイン及びコーティングの所望の効果によって変わる。コーティング量のガイドラインは、コーティング後のステントの全重量のパーセントとして約0.5%乃至約20%の範囲でよく、好ましくは約1%乃至約15%の範囲である。ポリマーコーティングは、使用するポリマー量により1以上のコーティング工程で付着してよい。また、異なるポリマーを用いて、ステントコーティングに異なる層を形成してもよい。事実、希釈した第一のコーティング溶液を下塗り（primer）として用いて、後に続くコーティング層の付着を促進することは、非常に好ましい。後に続くコーティング層は薬学的に活性な物質を含んでいてもよい。

【0021】さらに、トップコーティングを用いて薬剤の放出を遅らせることができ、また、異なる薬学的活性物質の伝達（delivery）のためのマトリックスとして使用できる。ステント上のトップコーティングの量を変えることができるが、一般に約2000  $\mu\text{g}$ より少なく、好ましくはトップコーティングの量は約10  $\mu\text{g}$ 乃至約1700  $\mu\text{g}$ であり、最も好ましくは約300  $\mu\text{g}$ 乃至約1600  $\mu\text{g}$ である。加水分解の速い及び加水分解の遅いコポリマーからなるコーティングの積層は、薬物を段階的に放出するために用いることができ、又は異なる層にある異なる薬剤の放出をコントロールするために用いることができる。また、ポリマー混合物を異なる薬剤の放出速度をコントロールするため、又は望ましいコーティングのバランス（即ち、弾性、強度など）及びドラッグデリバリー特性（放出プロファイル）を付与するために用いることができる。溶媒の溶解性の異なるポリマーを用いて異なるポリマー層を構築でき、異なる薬剤を伝達し、又は薬剤の放出プロファイルをコントロールでき

る。例えば、 $\epsilon$ -カプロラクトン-コラクトドエラストマーは酢酸エチルに溶けるが、 $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドエラストマーは酢酸エチルに溶けない。薬剤を含む $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドエラストマーの第一層を、溶媒として酢酸エチルを用いて製造したコーティング溶液を用いて、 $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドエラストマーと共にコートしてもよい。さらにコポリマー、ポリマー構造又は分子量において異なるモノマー比を用いると異なる溶解性が得られる。たとえば、45/55  $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドは室温でアセトンに溶解するが、35/65  $\epsilon$ -カプロラクトン-コグリコリドの同様の分子量のコポリマーは4重量%溶液に実質的に溶解しない。第二のコーティング（又は、多数の追加コーティング）をトップコーティングとして用いて、第一の層に含まれる薬剤のドラッグデリバリーを遅らせることができる。別の方法では、第二の層に別の薬剤を含ませて連続したドラッグデリバリーを提供できる。異なる薬剤を含む多数の層は、最初の1つのポリマー層と他のものを交互に変えて形成できる。当業者には容易に理解できるように、所望のドラッグデリバリーを提供するために数多くの積層方法を使用できる。

【0022】コーティングを、限定しないが以下のような治療薬又は薬剤を伝達するために使用できる。ビンカアルカロイド（即ち、ビンブラスチン、ビンクリスチン及びビンオレルビンなど）、パクリタキセル、エピディポドフィロトキシン（即ち、エトポシド、テニポシド）などの天然物を含む抗増殖/抗有糸分裂剤；ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ダウノルビシン、ドキソルビシン及びイダルビシン、アントラサイクリン、ミトザントロン（mitoxantrone）、プレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）及びマイトマイシンなどの抗生物質；酵素（L-アスパラギンを系統的に代謝し、アスパラギン合成能力のない細胞にはないL-アスパラギナーゼなど）；ナイトロジェンマスタード（メクロルエタミン、シクロホスファミドとその類似物、メルファラン、クロラムブシルなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン及びチオテパなど）、アルキル硫酸ブスルファン、ニトロソウレア（カルムスチン（BCNU）及び類似物、ストレプトゾシンなど）、トラゼンダカルバジニン（DTIC）などの抗増殖/抗有糸分裂アルキル化剤；薬酸類似物（メトトレキセートなど）、ピリミジン類似物（フルオロウラシル、フロクスウリジン及びシタラビンなど）、プリン類似物及び関連阻害剤（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン及び2-クロロデオキシシアデノシン（クラドリビン））などの抗増殖/抗有糸分裂代謝拮抗剤；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチンなど）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン（即ち、エストロゲンな

(7)

特開2000-51367

11

ど) ; 抗凝固剤 (ヘパリン、合成ヘパリン塩及び他のトロンビン阻害剤など) ; フィブリンノーゲン分解剤 (組織プラスミノゲンアクチベーター、ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼなど) ; 抗血小板剤 (アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキマブなど) ; 移行抑制剤 ; 分泌抑制剤 (プレベルジンなど) ; 副腎皮質ステロイド (コルチゾール、コルチゾン、フルドコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、6 $\alpha$ -メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、ベータメタゾン及びデキサメタゾンなど) 、非ステロイド 10 剤 (サリチル酸誘導体、即ち、アスピリンなど) などの抗炎症薬 ; パラアミノフェノール誘導体、即ち、アセトアミノフェン ; インドール及びインデン酢酸 (インドメタシン、スリダク及びエトダラクなど) 、ヘテロアリール酢酸 (トルメチン、ジクロフェナク及びケトロラクなど) 、アリールプロピオン酸 (イブプロフェン及び誘導体など) 、アントラニル酸 (メフェナミン酸及びメクロフェナミン酸など) 、エノール酸 (ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン及びオキシフェンタトラゾンなど) 、ナブメトン、金化合物 (オーラノフィン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウムなど) ; 免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス (FK-506) 、シロリムス (ラパマイシン) 、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルなど) ; 脈管形成剤 ; 脈管内皮成長因子 (VEGF) 、繊維芽細胞成長因子 (FGF) ; 酸化窒素ドナー ; アンチセンスオリゴヌクレオチド及びこれらの組み合わせなどである。

【0023】コーティングは、コーティング混合物において、1以上の治療薬をコーティングポリマーと混合して形成できる。治療薬は液体として、細かく分散した固体として又は他の適当な物理的形態で存在できる。所望により、混合物は1以上の添加物、例えば希釈剤、キャリア、賦形剤、安定化剤などの非毒性補助物を含んでもよい。他の適当な添加剤を、ポリマー及び薬学的活性剤又は化合物と共に処方してもよい。例えば、前記の生物学的適合性フィルム形成ポリマーから選択される親水性ポリマーを、生物学的適合性疎水性コーティングに添加して放出プロファイルを変えてもよい (又は、疎水性ポリマーを親水性コーティングに添加して放出プロファイルを変えてもよい) 。一例として、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース及びこれらの組み合わせからなる群から選択される親水性ポリマーを脂肪族ポリエステルコーティングに添加して放出プロファイルを変えることが挙げられる。適切な相対的な量は、治療薬についてインビトロ及び/又はインビボにおける放出プロファイルをモニタして決定できる。

【0024】コーティング塗布に最もよい条件は、ポリマーと薬剤が共通の溶媒を有する場合である。このこと

12

により一つの真正正銘の溶媒である湿ったコーティングが得られる。溶媒中のポリマー溶液に薬剤が固体分散として含まれるコーティングも使用できるが好ましくない。分散状態では分散する薬学的粉の粒の大きさ (最初の粉の大きさ及び凝集体及び集合体の両方) が、確実にコーティング面を刺激的にしないように又はコーティング無しに維持する必要があるステントのスロットを塞がないように、十分小さいことに注意しなければならない。分散液をステントに適用したとき、コーティング面の滑らかさを改善すること、又は薬剤の全ての粒子が確実にポリマー内に十分に包まれることを望む場合、又は分散液又は溶液のいずれからでも薬剤の放出速度を遅くすることを望む場合、使用した同じポリマーの純粋な (ポリマーのみ) トップコーティングを用いて薬剤の放出を持続し、また、他のポリマーで薬剤のコーティングからの放散をさらに制限できる。トップコーティングは、前述したように、心棒を用いた浸漬コーティングにより、又はスプレーコーティングにより適用できる (純粋なトップコートについては、高価な薬剤が含まれていないのでスプレー中のコーティングロスほとんど問題にならない) 。トップコートの浸漬コーティングは、薬剤がポリマーよりコーティング溶媒により溶解、純粋なコーティングが既に付着している薬剤を再び溶かすのなら問題となる恐れがある。浸漬バスに費やす時間は、薬剤が薬剤の無いバスの中に抽出されないように限定する必要がある場合がある。乾燥は、既に付着した薬剤が完全にトップコートに放散しないように速やかに実施しなければならない。

【0025】治療薬の量は、使用する特定の薬剤と処置対象の医療疾患により決まる。一般に、薬剤の量はコーティングの重量で約0.001%乃至約70%であり、より一般には約0.001%乃至約60%であり、最も一般には約0.001%乃至約45%である。

【0026】薬剤を含むコーティング層に使用するポリマーの量と種類は、所望の放出プロファイルと用いる薬剤の量により変わる。製品は異なる分子量を有する同じ又は異なるポリマーの混合物を含むことができ、所望の放出プロファイル又は所定の処方に対する一貫性が得られる。

【0027】吸収性ポリマーが血液などを含む体液と接触すると、(主に加水分解によって) 徐々に分解し、分散した薬剤が (等張生理溶液からの放出と比べて) 持続して長期放出する。非吸収性及び吸収性ポリマーは分散している薬剤を放散により放出できる。これにより、有効量 (0.001 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ・分乃至100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ・分) の薬剤を長期間 (1時間乃至2,000時間、好ましくは2時間乃至800時間) 伝達できる。この用量は治療する患者、苦痛の深刻さ、処方する医師の判断などにより調整できる。

【0028】薬剤とポリマーの個々の処方を適当なイン

50

(8)

特開2000-51367

13

ビボとインビトロモデルでテストし、所望の薬剤放出プロファイルを得ることができる。例えば、薬剤をステントをコートするポリマー（又は混合物）と共に処方して、攪拌又は循環する流体システム（PBS 4%ウシアルブミンなど）に入れることができる。循環流体のサンプルを取り出し（HPLCなどにより）放出プロファイルを測定できる。ステントコーティングから管の内壁への薬学的化合物の放出は、適当なバタシステムでモデル化できる。その後、薬剤放出プロファイルを適当な手段でモニタできる。例えば、特定の時間にサンプルを取り出し、サンプルについて薬剤濃度をアッセイする（HPLCを用いて薬剤濃度を検出する）。血栓形成は、HansonとHarker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 3184-3188 (1988年)に記載される<sup>111</sup> I<sup>125</sup>I-血小板造影方法を用いて動物モデルでモデル化できる。当業者は、この方法又は同様の方法に従い、様々なステントコーティング処方を調剤できるであろう。

【0029】

**【実施例】 実施例1**

IVが1.58 (25℃でヘキサフルオロイソプロパノール [HFIP] 中0.1g/dl) の45:55モル%のε-カプロラクトン (CAP) とグリコリド (GLY) のコポリマー系吸収性エラストマーを、別々に、アセトンに5重量%、1,1,2-トリクロロエタン（以下「1,1,2-TCE」と言う。）に15重量%溶解した。エラストマーの合成はここに援用する米国特許第5,468,253号に記載されている。穏やかに加熱して溶解速度を上げることができる。薬剤の存在の有無に関わらず高い濃度のコーティングが処方できた。Cordis P-S 153 ステント (Johnson & Johnson の一会社である Cordis 社から市販) を直径が0.032インチ (0.81mm) の心棒に配置しながら、5%溶液に浸漬コーティングして、ステントにポリマーだけの最初の下塗りコートをする。ステントの付いた心棒を浸漬バスから取り出してステントを心棒の長さに沿って一方向に動かし、その後コーティングを乾燥する。この拭き(wiping)動作は、ステントと心棒の間に捕らえられたコーティングに高い剪断を与える。高い剪断速度により、スロットを通して出てくるコーティングはステントを形成するチューブの中へ切り込まれる。この拭き動作は、コーティングをスロットから出しスロットをきれいに保つ。この「下塗りされたステント(primed stent)」は室温で空気乾燥する。下塗りコートは約100マイクログラムのコーティングである。1時間乃至2時間の空気乾燥の後、ステントを0.0355インチ (0.9mm) のきれいな心棒に再び取り付け、第二の濃縮したコート溶液に浸漬する。これは薬剤を含んでもよく、また、コーティング溶液に約15重量%のポリマーとさらに約6重量%の薬剤を含んでもよい。浸漬及び拭きプロセスを繰り返す。最終的にコートされた

14

ステントを12時間空気乾燥した後、60℃真空オープン (30インチHg真空) に24時間置いて乾燥する。この方法により、約270マイクログラムのポリマーと約180マイクログラムの薬剤を含むコートされたステントが得られる。

**【0030】 実施例2**

この実施例は、浸漬及び拭きコーティング方法の、生物学的活性薬剤をコーティングに取り込む能力と、生物学的活性薬剤がその生物学的活性を保持することを示す実験について説明する。Cordis P-S 153 ステントを直径が0.032インチ (0.81mm) の心棒に配置しながら、5重量%溶液に浸漬コーティングして、ステントに実施例1に示したポリマーだけの最初の下塗りコートをした。その後、コートしたステントをポリマーと薬剤のコーティング溶液で2回目のコートをした。コートしたステントを、心棒と高濃度薬剤-ポリマー溶液 (15%ポリマー、1:100 薬剤:ポリマー、及び2000U/mlヘパリン-ベンズアルコニウムクロライド [HBAC] ; 全て70/30 アセトン/DMSO中) を用いて、実施例1に示す方法により、浸漬し拭きコートした。HBACコートステントは約350マイクログラムの全コーティング重量を有する。コートしたステントは北アメリカ科学協会 (ノースウッド、オハイオ州、アメリカ合衆国) に送り、標準ラビット全血凝固時間アッセイをした。このアッセイは、ステントを、ネガティブ対照サンプル (ガラスチューブ) とポジティブ対照 (HBACコートガラスチューブ) と共に、トリプシン消化性大豆凝天 (TSA) プレートの表面に置いて実施した。15mm×150mm TSAプレートに、安楽死させたラビットの動脈流から得た35mlのラビット全血を注いだ。テストプレートを室温で20分間乃至40分間培養した。培養期間の終了後、サンプルをプレートに形成した血栓からピンセットで取り出した。試験及び対照切片に取り除いたとき血栓に付着した証拠があるか否か観察した。

【0031】ヘパリンで凝血防止したステントは、ヘパリンで凝血防止してない対照に比べて、凝血しないことが証明された。

**【0032】 実施例3**

この実施例は、浸漬及び拭きコーティング方法の、ステントのスロットにブリッジしないで高いコーティング負荷でステントをコートする能力を示す実験について説明する。Cordis P-S 153 ステントを、実施例1で述べた45:55モル%のε-カプロラクトンとグリコリドのエラストマーコポリマー (IV=1.58) 5重量%溶液に浸漬コートした。このステントを取り出し1-2時間室温で空気乾燥した。ステントに付着したコーティングは約100マイクログラム乃至150マイクログラムであった。ステントのスロットは乾燥コーティングフィルムでブリッジされていた (図5参



(9)

特開2000-51367

15

16

照)。第二のCordis P-S 153を実施例1で述べた15%ポリマーを含むコーティング溶液で浸漬し拭きコートした。ステントのスロットはコーティングがなく、ステントは300マイクログラムのコーティングを負荷していた。同様な実験をCordis Crown (商標)ステント、Guidant RX Mutilink (商標)ステント、A V E G F X (商標)ステントを用いて実施した。結果は同じであり、心棒上での浸漬と拭きによりスロットをブリッジすることなく高い濃度のコーティングが様々なステントに付着するのを可能にした。

#### 【0033】実施例4

この実施例は、 $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリドのエラストマーコポリマーと $\epsilon$ -カプロラクトンとラクチドのエラストマーコポリマーの酢酸エチルでの溶解性の違いを示す。0.2gの $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリドのコポリマー(45/55、 $IV=1.5$ 、 $T_m\sim 62^\circ C$ )を4gの酢酸エチルと共に平底ガラスバイアルに入れた。ホットプレートで一晩攪拌棒と共に約50℃まで加熱した。結果は、50℃では濁った溶液と壁に一部透明なポリマー溶液があったが、温度が室温( $\sim 25^\circ C$ )に戻るとポリマーが沈殿しバイアルの壁をコートした。同様に、実施例11に記載した方法と同じようにして、0.2gの $\epsilon$ -カプロラクトンとラクチドのコポリマー(40/60、 $IV=1.5$ 、 $T_m\sim 132^\circ C$ )を4gの酢酸エチルと共に平底ガラスバイアルに入れた。ホットプレートで一晩攪拌棒と共に約50℃まで加熱した。初め粒子が膨潤してその後溶液となった。室温に冷やしても、溶液は透明で均一のままだった。

#### 【0034】実施例5

##### 多重浸漬

実施例1で述べたように、P-S ステントを5%w/w 45:55  $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリド溶液でコートした。最初のコーティングはステントに全部で $\sim 100$ マイクログラムの固体をもたらした。ステントを乾燥した後、15%w/w 45:55  $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリド及び6%w/w 薬剤溶液でコートした。第二の工程は、ステントに、全部で $\sim 170$ マイクログラムの固体と $\sim 60$ マイクログラムの薬剤をもたらした。ステントを再び同じ第二の溶液でコートし、固体が全体で30マイクログラム増加し(全部で200マイクログラム)、薬剤が20マイクログラム増加した(全部で80マイクログラム)ことが観察された。しかし、乾燥ステントを再び同じ第二の溶液でコートとしても、固体と薬剤の全重量は同じに留まった。

#### 【0035】実施例6

この実施例は、コートしたステントに超音波スプレー装置を用いてトップコーティングをすることを示す。

【0036】5重量%コーティング溶液を、TCE:アセトン(1:1、w/w)溶媒溶液に、実施例1で述べた45:55  $\epsilon$ -カプロラクトンとグリコリドを用いて

作成した。

【0037】超音波スプレーユニットは、ノズル(モデル06-04010)に接続するSonoTek(ニューヨーク、アメリカ合衆国)ブロードバンド超音波発生器(モデル60-05108)から構成され、60KHzで振動して平均滴サイズが31ミクロンの滴を発生する。システムを操作した電力は5.8ミリワットであった。流速は約0.3ml/分に調整された。超音波スプレーシステムをプラスチックバック封じ込めシステムに入れ、気流を排除して蒸発を遅らせた。ステントをノズルから1.5cm乃至5cmの距離に置き、スプレーの雲の中に約15秒乃至40秒とどめた。

【0038】その後、ステントを18時間乃至24時間周囲条件で乾燥して、続いて60℃で24時間真空乾燥した。約100マイクログラム乃至150マイクログラムのポリマーが1回のトップコーティング操作につき付着した。所望により、心棒を使用してステントの内部のコーティングを防ぐことができる。

#### 【0039】実施例7

この実施例は、インビトロ薬剤放出テストのための様々なレベルのラバマイシンを含むコートされたステントの製造について示す。

【0040】0.06gのラバマイシンを、1,1,2 TCE中の15%CAP/GLY溶液0.8gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として33.3%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートし、コートされたステントを「Std 33%」と称した。

【0041】0.015gのラバマイシンを、1,1,2 TCE中の18%CAP/GLY溶液0.5gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として14.3%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートし、コートされたステントを「14%」と称した。

【0042】0.028gのラバマイシンを、1,1,2 TCE中の18%CAP/GLY溶液0.5gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として23.7%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートした。浸漬コートされたステントを、実施例6に記載したように、ポリマーのみの溶液でスプレーコートした。最終のコートされたステントを「24-TC%」と称した。

【0043】0.028gのラバマイシンを、1,1,2 TCE中の18%CAP/GLY溶液0.5gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として23.7%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートした。浸漬コートされたステントを、実施例6に記載したようにポリマーのみの溶液でスプレーコートした。しかし、この場合は、全体積が200マイクロリットルのスプレー溶液を

(10)

特開2000-51367

17

18

用いた。最終のコートされたステントを「24-Thick TC%」と称した。

【0044】0.06gのラバマイシンを、1, 1, 2 TCE中の15%CAP/GLY溶液0.8gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として33.3%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートした。浸漬コートされたステントを、実施例4に記載したように、ε-カプロラクトン-コーラクチド(Cap/Lac)溶液で2回スプレーコートした。最終のコートされたステントを「33-TC%」と称した。

【0045】0.06gのラバマイシンを、1, 1, 2 TCE中の15%CAP/LAC溶液0.8gに溶かした。得られたコーティング溶液は、乾燥固体のみを基準として33.3%w/wの薬剤を含んでいた。ステントを実施例1に述べた方法でコートした。浸漬コートされたステントを、(コポリマーとしてε-カプロラクトン-コーラクチドを用いたことを除いて)実施例6に記載したように、ポリマーのみの溶液で2回スプレーコートした。最終のコートされたステントを「33-C/L TC%」と称した。

#### 【0046】実施例8

この実施例は、コートされたステントからのラバマイシンのインビトロ薬剤放出試験の結果を示す。様々な濃度のラバマイシンを含むコートされたステントが実施例7で製造され、薬剤の水性エタノール溶液へのインビトロ放出について試験した。図7に示すように、ダイヤモンド形で示されるステントは、下塗りコーティングとラバマイシンを含むベースコーティングとを有していた。各ステントのコーティングとラバマイシンの全重量は約450μgであり33重量%のラバマイシンを含んでいた。コーティングは、浸漬コーティングによるε-カプロラクトン-コーグリコリドのコポリマー(45:55モル%)であった。四角形は、下塗りコーティングとラバマイシンを含むベースコーティングとを有するステントのデータ点を示す。コーティングとラバマイシンの全重量は約450μgであり14重量%のラバマイシンを含んでいた。コーティング物質は、同じく浸漬コーティングによるε-カプロラクトン-コーグリコリドのコポリマー(45:55モル%)であった。三角形は、下塗りコーティングとラバマイシンを含むベースコーティングとを有するステントのデータ点を示す。下塗りコーティングとベースコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)をステントに浸漬コーティングして付着した。その後、200μgのトップコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)を超音波スプレー器を用いて付着した。コーティングとラバマイシンの全重量は650μg乃至700μgであり24重量%のラバマイシンを含んでいた。Xは、下塗りコーティングとラバマイシンを含

むベースコーティングとを有するステントのデータ点を示す。下塗りコーティングとベースコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)をステントに浸漬コーティングして付着した。その後、100μgのトップコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)を超音波スプレー器を用いて付着した。コーティングとラバマイシンの全重量は550μg乃至600μgであり24重量%のラバマイシンを含んでいた。アスタリスク(\*)は、下塗り、ベース及び2つのトップコーティングを有するステントのデータ点を示す。下塗りコーティングとベースコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)をステントに浸漬コーティングして付着した。その後、100μgのトップコーティング(ε-カプロラクトン-コーグリコリド45:55モル%)を超音波スプレー器を用いて付着した。コーティングとラバマイシンの全重量は約550μgであり33重量%のラバマイシンを含んでいた。円形は、ε-カプロラクトン-コーラクチド(40:60モル%)を浸漬コートしたステントのデータ点を示す。その後、ステントを、約100μgのε-カプロラクトン-コーラクチドで超音波スプレーによりトップコートした。コーティングの全重量は約550μgであり33重量%のラバマイシンを含んでいた。

【0047】各ステントを、13mm×100mmの培養チューブに含まれる2.5mLの放出媒体(水性エタノール;室温で15体積%)に入れた。周囲条件を維持しながら、チューブを水バス(INNOVA(商標)3100;New Brunswick Scientific)で200rpmで振とうした。所定の間隔期間(15分から1日の範囲)の後、チューブを振とう器から取り出し、各ステントを注意深く新しい2.5mLアリコート(Aliquot)の放出媒体に移した。新しいチューブを振とう器に入れ攪拌を再開した。サンプルを、既にステントを含んでいるアリコートから取り出し、HPLCバイアルに入れ、HPLCによりラバマイシンの含有量を測定した。

【0048】サンプルの分析に使用したHPLCシステムは、PDA 996付きWaters Allianceであった。このシステムは、フォトダイオードアレイディテクタが備えられている。20μLの各サンプルを引き出し、C<sub>18</sub>-逆相カラム(Waters Symmetry(商標)カラム:4.6mm×100mmRP<sub>18</sub> 3, 5μm、マッチングガードカラム付き)で分析した。移動相として、流速1.2mL/分のアセトニトリル/メタノール/水(38:34:28v/v)を用いた。分析の間カラムを60℃に維持した。これらの分析条件でラバマイシンは4.75±0.1分の保持時間を有した。濃度は、50ng/mL-50μg/mLの標準ラバマイシンからの濃度と反応の標準曲線(曲線の下面積)で決定した。上記のコートしたステントの試験結果を図7に示す。

(11)

特開2000-51367

19

20

## 【0049】実施例9

この研究の目的は、インビボでヨークシャーブタの冠動脈に導入したポリマーコートステントからのラパマイシンの放出速度を調べることであった。ステント導入後の様々な時間に、ブタを安楽死させ冠動脈を取り出し、ステントを動脈から切り離し、前述した負荷アッセイを用いてラパマイシン含有量を分析した。対照の埋め込まれていないステントに含まれるラパマイシンの量と比較して、ポリマーコーティングからのインビボラパマイシン放出速度を測定した。

【0050】実験方法：雄のヨークシャーブタをこの実験に使用した。動物はキシラジン（2mg/kg、1M）、ケタミン（17mg/kg、1M）及びアトロピン（0.02mg/kg、1M）で麻酔した。その後、ブタを標準的方法を用いて挿管し、酸素と共に1%乃至2.5%揮発性イソフルランを流して、気管内チューブを通して麻酔を維持した。20ゲージ血管カテーテル（Angiocath）を耳緑血管に挿入して末梢静脈内アクセスした。20ゲージ動脈カテーテルも耳に配置して継続して血圧と心拍数をモニタした。

【0051】ステント部位に凝固が形成する可能性を最小にするために、計画する処置の3日前に、動物にアスピリン325mg/日の経口投与を開始した。麻酔の深さが適当であることを確認した後、右鼠けい部を剃り滅菌し、滅菌しながら覆った。残りの処置を通して無菌技術を用いた。大腿部血管と平行に線状切開がなされ、皮下組織を動脈まで切り開いた。適当に露出した後、大腿部動脈を近位は臍帯で遠位は3.0絹結びで分離して止血した。外科用鉗を用いて動脈を切開し、8フレンチ（Fr）鞘を動脈に挿入した。鞘の挿入後、ヘパリン4,000ユニットとプレチリウム75mgを静脈内投与した。心電図、呼吸パターン及び血行動態を継続してモニタした。

【0052】ホッケースティックガイドカテーテルを大腿部鞘に挿入し、左冠動脈血管映画撮影をして左冠動脈口まで進めた。予め特定されているバルーン：動脈の比が約1.1-1.2:1となるようにバルーンステント組立体の大きさを定めるため、シングルフレーム前後方向X線写真を現像し、左前下行動脈と弓状湾曲動脈の管内直径を測定した。ガイドカテーテル支持体と蛍光透視鏡ガイダンスを用いて、0.014インチ（'）ガイドワイヤを左前下行動脈の管内に前進させた。従来の血管形成バルーンに取り付けられたステントを、左前下行動脈の中央部位に前進させて、冠動脈内ステントを実施した。取り付いているバルーンを30秒で8気圧まで膨張させて、ステントを展開した。血管が開いたことを確認したら、バルーンとガイドワイヤを左前下行（LAD）動脈から除いて、同じ処置を左弓状湾曲（LCX）動脈に実施した。左弓状湾曲動脈でステントを送るのが完了したら、バルーンとガイドワイヤを引き出す。

【0053】その後、ガイドカテーテルと大腿部動脈鞘を取り出し、大腿部動脈を近位で3-0絹縫い糸で結んで止血し、鼠けい部切開を閉じた。麻酔が切れた後、集団ハウジングに帰した。毎日のアスピリン325mgの投与を安楽死まで続けた。

【0054】ステントを埋め込んだ後様々な時期に、過剰量のフェノバルビタールをIV投与して安楽死させた。胸骨中央で切り胸を開いて、心臓を取り出した。LADとLCXの両方を周囲の組織から注意深く切り取った。その後、ステントを動脈組織から切り取り、バイアルに入れた。動脈組織を凍結し、後のHPLCの分析のために保存した。

【0055】図7は、ポリプロラクトン-コ-グリコリド中に33%ラパマイシンを含むステントコーティングについての、典型的なインビボの放出曲線を示す図である。

## 【0056】実施例10

この実施例は、コートされたステントのブタ冠動脈モデルにおけるインビボ試験について説明する。

【0057】この予備研究は、ε-カプロラクトン-コ-グリコリドコポリマーコートステントから放出されたラパマイシンが、インビボで脈管内膜過形成を阻害する能力について調べる。ラパマイシン含有ポリマー又は対照ポリマーでコートされたステントを受け入れてから14日後に、雄のヨークシャーブタを安楽死させ、冠動脈を取り出し、組織学的評価のために血管を準備し、脈管内膜の成長量を分析した。対照金属ステントとポリマーのみを含むステントと比較して、ラパマイシンの新脈管内膜の成長を防ぐインビボでの能力が測定できた。

【0058】エチレンオキシド-滅菌PalmaZ-Scharzステントを、滅菌状態で麻酔した体重38kg乃至48kgのファームブタに埋め込んだ。ステントを埋め込む24時間前に、慢性血栓症をコントロールするために、動物にアスピリン（325mg, p.o., qd）とチクロピジン（250mg, p.o., qd）を投与した。アスピリンとチクロピジンは両方とも屠殺まで毎日続けた。ケタミン（20mg/kg, i.m.）、キシラジン（2mg/kg, i.m.）及びベントバルビタールナトリウム（必要により10mg/kg）を用いて麻酔を誘導し、酸素中1%乃至2%イソフルオランで維持した。8Fr鞘を単離した左頸動脈に配置し、続いて使用して8Fr JL3.5ガイドカテーテルを冠動脈血管形成のために導き、又は0.014インチガイドワイヤをステントのバルーン輸送のために適当な冠動脈へ配管する。急性血栓症を防ぐためにヘパリン（150ユニット/kg）を投与した。4つの実験群を使用した；1）金属ステント対照；2）45/55（w/w）ε-カプロラクトングリコリドコポリマー（CAP/GLY）でコートされた金属ステント；3）CAP/GLYに処方された32μgラパマイシン/ス

(12)

特開2000-51367

21

テント；4) CAP/GLYに処方された166 $\mu$ gラパマイシン/ステント。ステントをLADとLCXの冠動脈両方に展開した。バルーン直径(3.0mm, 3.5mm又は4.0mm)を選択するのに管の大きさを測るため、及びバルーン/動脈比を決定するのに測定するために、ステント使用の前、間及び直後に血管形成を実施した。伝達バルーンを30秒で8ATM乃至10ATMまで膨張してステントを展開した。また、埋め込み後14日目に血管形成を実施し最終的な血管直径を得た。処置した群をランダム化し、個々のステントを処置につ

いて盲目的な研究者により埋め込んだ。しかし、どのプラタも1つの処置だけはなされた。埋め込み後14日目に、動物を殺し、10分間100mmHgで10%ホル\*

22

\*マリンで血管を灌流固定し、その後10%緩衝ホルマリンで保存した。

【0059】組織学的評価のために、ステントされた血管をグリコールメタクリレートに入れた。厚みが3 $\mu$ m乃至5 $\mu$ mの断面切片をステントの長さに沿って等間隔で取り、ガラススライドに置き、ミラーエラスチン染色(Miller's Elastin)で準備した。組織形態計測が各切片について顕微鏡とコンピュータ化イメージ分析により測定された。各血管について得られた個々の値は、測定した4つの切片の平均を表す。処置間の違いはANOVAとDunnett試験で調べた。

【0060】

表1

処置	組織学		血管造影	
	内膜/中膜比	内膜面積 (mm <sup>2</sup> )	%直径狭窄	B/A比
金属対照 (n=10)	0.90 $\pm$	3.65 $\pm$	24.8 $\pm$	1.27 $\pm$
	0.05	0.82	3.9 <sup>1</sup>	0.05
CAP/GLY (n=8)	0.91 $\pm$	4.15 $\pm$	38.0 $\pm$	1.32 $\pm$
	0.11	0.23	4.0	0.04
CAP/GLY+ 32 $\mu$ gラパマイシン (n=10)	0.75 $\pm$	3.27 $\pm$	21.6 $\pm$	1.23 $\pm$
	0.04	0.16	3.6 <sup>1</sup>	0.03
CAP/GLY+ 166 $\mu$ gラパマイシン (n=8)	0.65 $\pm$	2.87 $\pm$	23.9 $\pm$	1.27 $\pm$
	0.04 <sup>1,2</sup>	0.31	2.3 <sup>1</sup>	0.05

<sup>1</sup> p<0.05 (CAP/GLPから)

<sup>2</sup> p<0.05 (金属コントロールから)

全ての値は平均 $\pm$ sem.。B/A比=バルーン：動脈比(群から群へのステント膨張一定性の指標)。

【0061】表1に示すように、ラパマイシンの損傷した冠動脈への局所伝達は、ポリマーと露出金属コート群と比べると、166 $\mu$ g処置群では、内膜：中膜比における有意な減少(p<0.05)を、32 $\mu$ g処置群では少しの、但し有意ではない減少をもたらした。CAP/GLYコーティングから伝達されるラパマイシンも、32 $\mu$ g及び166 $\mu$ g処置群の両方で、新内膜面積における非有意な用量関連減少をもたらした。血管造影により調べた狭窄直径%も、2つのラパマイシン処置群では、CAP/GLY群と比較すると、金属対照群からのこのパラメータにおける減少は小さく非有意であるが、有意に減少した。やはり、この14日予備研究では、これらのデータは、生分解性疎水性ポリマーコーティングからのラパマイシンの局所放出が、ステント展開の結果

生じる新内膜増殖の量を限定できる可能性を示している。

#### 【0062】実施例11

グローブボックスで、100 $\mu$ L(33 $\mu$ mol)のトルエン中の0.33Mオクタン酸第一スズ溶液、115 $\mu$ L(1.2mmol)のジエチレングリコール、24.6g(170mmol)のL-ラクチド及び45.7g(400mmol)の $\epsilon$ -カプロラク톤を、250mLのシラン化(silanized)、フレイム乾燥、2首丸底フラスコに入れた。このフラスコには、ステンレス鋼の機械的スターラと窒素ガスブランケットが備えられていた。この反応フラスコを、既に190℃にセットされていたオイルバスに入れ、そこに保持した。その間、グローブボックスで、62.0g(430mmol)のL

(13)

特開2000-51367

23

24

ーラクチドを、フレイム乾燥、圧力均一化追加漏斗に入れた。漏斗をヒートテープで包み、反応フラスコの第二の首に接続した。190℃で6時間後、融解ーラクチドを反応フラスコに5分かけて添加した。この反応を190℃で一晩継続し、全反応時間は24時間であった。一晩で反応を室温まで冷やした。コポリマーを、液体窒素で凍結しガラスを壊して、反応フラスコから分離した。残存するガラス破片をベンチグラインダを用いてコポリマーから取り除いた。再び、コポリマーを液体窒素で凍結し機械的攪拌パドルで砕いた。コポリマーを、Wiley Millで粉にしガラスジャーに入れ、真空オーブンで一晩室温まで暖めた。103.13gの40:60ポリ(ε-カプロラクトン-コーラクチド)をアルミニウム皿に入れ、その後54時間かけて110℃真空で揮発分を除去した。揮発分を除去した後、98.7g(95.7重量%)のコポリマーが回収された。

【0063】好適な実施態様を以下に示す。

(1) 前記ステントを前記コーティング溶液に浸漬させて、前記ステントを前記コーティング溶液に接触させる請求項1に記載の方法。

(2) 前記コーティング溶液を前記ステントにスプレーして、前記ステントを前記コーティング溶液に接触させる請求項1に記載の方法。

(3) 心棒を前記ステントの内面に接触させ前記心棒を前記ステントに対して動かして流体の動きを形成し、ブリッジが前記通路に形成するのを防ぐ実施態様(1)に記載の方法。

(4) 心棒を前記ステントの内面に接触させ前記心棒を前記ステントに対して動かして流体の動きを形成し、ブリッジが前記通路に形成するのを防ぐ実施態様(2)に記載の方法。

(5) 前記ステントの外表面をチューブの内面に接触させ前記チューブを前記ステントに対して動かして流体の動きを形成し、ブリッジが前記通路に形成するのを防ぐ実施態様(1)に記載の方法。

【0064】(6) 前記ステントの外表面をチューブの内面に接触させ前記チューブを前記ステントに対して動かして流体の動きを形成し、ブリッジが前記通路に形成するのを防ぐ実施態様(2)に記載の方法。

(7) 前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーは、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、コポリ(エーテルエステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、ポリ(イミノカルボネート)、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル、ポリアミドエステル、アミド基含有ポリオキサエステル、ポリ(無水物)、ポリホスファゼン、生体分子及びこれらの混合物からなる群から選択される請求項1に記載の方法。

(8) 前記フィルム形成ポリマーは、生物学的適合性脂肪族ポリエステルである請求項1に記載の方法。

(9) 前記フィルム形成ポリマーは、エラストマー生物

学的適合性脂肪族ポリエステルである実施態様(8)に記載の方法。

(10) 前記エラストマー生物学的適合性脂肪族ポリエステルは、ε-カプロラクトンとグリコリドのエラストマーコポリマー、ε-カプロラクトンとラクチドのエラストマーコポリマー、p-ジオキサノンとラクチドのエラストマーコポリマー、ε-カプロラクトンとp-ジオキサノンのエラストマーコポリマー、p-ジオキサノンとトリメチレンカルボネートのエラストマーコポリマー、トリメチレンカルボネートとグリコリドのエラストマーコポリマー、トリメチレンカルボネートとラクチドのエラストマーコポリマー及びこれらの混合物からなる群から選択される実施態様(9)に記載の方法。

【0065】(11) さらに、前記コーティング溶液に薬学的活性化合物が含まれる請求項1に記載の方法。

(12) 前記薬学的活性化合物が、抗増殖/抗有糸分裂剤、抗生物質、酵素、抗増殖/抗有糸分裂アルキル化剤、抗増殖/抗有糸分裂代謝拮抗剤、ホルモン、抗凝固剤、フィブリノーゲン分解剤、抗血小板剤、移行抑制剤、分泌抑制剤、抗炎症薬、免疫抑制剤、脈管形成剤、酸化窒素ドナー、アンチセンスオリゴヌクレオチド及びこれらの組み合わせからなる群から選択される実施態様(11)に記載の方法。

(13) 前記薬学的活性化合物がラバマイシンである実施態様(12)に記載の方法。

(14) 前記ステントが乾燥した後第二のコーティングを付与する請求項1に記載の方法。

(15) フィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む溶液を前記ステントの少なくとも1つの面にスプレーして、前記第二のコーティングを付与する実施態様(14)に記載の方法。

【0066】(16) 前記第二のコーティングは、前記第一のコーティングに含まれていないフィルム形成生物学的適合性ポリマーを含む実施態様(14)に記載の方法。

(17) 前記フィルム形成生物学的適合性ポリマーは、脂肪族ポリエステル、ポリ(アミノ酸)、コポリ(エーテルエステル)、ポリアルキレンオキサレート、ポリアミド、ポリ(イミノカルボネート)、ポリオルトエステル、ポリオキサエステル、ポリアミドエステル、アミド基含有ポリオキサエステル、ポリ(無水物)、ポリホスファゼン、生体分子及びこれらの混合物からなる群から選択される請求項2に記載の方法。

(18) 前記ステントは、エラストマー脂肪族ポリエステルでコートされる請求項2に記載の方法。

(19) 前記エラストマー生物学的適合性脂肪族ポリエステルは、ε-カプロラクトンとグリコリドのエラストマーコポリマー、ε-カプロラクトンとラクチドのエラストマーコポリマー、p-ジオキサノンとラクチドのエラストマーコポリマー、ε-カプロラクトンとp-ジオ

(14)

特開2000-51367

25

26

キサノンのエラストマーコポリマー、 $\rho$ -ジオキサノンとトリメチレンカルボネートのエラストマーコポリマー、トリメチレンカルボネートとグリコリドのエラストマーコポリマー、トリメチレンカルボネートとラクチドのエラストマーコポリマー及びこれらの混合物からなる群から選択される実施態様(18)に記載の方法。

(20) 前記エラストマーポリエステルが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-グリコリドである実施態様(19)に記載の方法。

【0067】(21) 第二のコーティングが付与される実施態様(20)に記載の方法。

(22) 前記第一のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-グリコリドであり、前記第二のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-グリコリドである実施態様(21)に記載の方法。

(23) 前記第一のコーティングが薬学的活性化化合物を含む実施態様(22)に記載の方法。

(24) 前記エラストマーポリエステルが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-ラクチドである実施態様(19)に記載の方法。

(25) 第二のコーティングが付与される実施態様(24)に記載の方法。

【0068】(26) 前記第一のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-ラクチドであり、前記第二のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-ラクチドである実施態様(25)に記載の方法。

(27) 前記第一のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-ラクチドであり、前記第二のコーティングが $\epsilon$ -カプロラクトン-コ-グリコリドである実施態様(25)に記載の方法。

(28) 前記第一のコーティングが薬学的活性化化合物を含む実施態様(26)に記載の方法。

(29) 前記第一のコーティングが薬学的活性化化合物を含む実施態様(27)に記載の方法。

(30) 前記薬学的活性化化合物がラバマイシンである実施態様(26)に記載の方法。

【0069】(31) 前記薬学的活性化化合物がラバマイシンである実施態様(27)に記載の方法。

(32) さらに、生物学的適合性疎水性ポリマーが存在する請求項2に記載の方法。

(33) さらに、生物学的適合性親水性ポリマーが存在する請求項2に記載の方法。

(34) 前記生物学的適合性親水性ポリマーは、ポリエチレンオキサライド、ポリビニルピロリドン、ポリエチレ

ングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース及びこれらの組み合わせからなる群から選択される実施態様(33)に記載の方法。

(35) 前記第二のコーティングは、前記第一のコーティング内の前記薬剤の放出速度を調整するために付与するコーティングである実施態様(25)に記載の方法。

【0070】(36) 前記第二のコーティングは、約10マイクログラムと約2000マイクログラムの間の重量である実施態様(35)に記載の方法。

(37) 前記第二のコーティングは、約100マイクログラムと約1700マイクログラムの間の重量である実施態様(35)に記載の方法。

(38) さらに、少なくとも2つのトップコートがある実施態様(21)に記載の方法。

(39) さらに、少なくとも3つのトップコートがある実施態様(21)に記載の方法。

【0071】

【発明の効果】以上述べたように、本発明によれば、通路にブロック又はブリッジが形成されないステントのコーティング方法を提供できる効果がある。

【図面の簡単な説明】

【図1】コーティング前のステントの斜視図である。

【図2】コーティング前の心棒上のステントの配置を示す斜視図である。

【図3】コーティング方法において、コーティングバスから取り出した後の心棒に対するステントの動きを示す図である。

【図4】ステントスロット又は通路に実質的にブリッジが無いことを示すコートされたステントの部分拡大図である。

【図5】約4重量%のコーティング溶液を用いて従来の浸漬コーティング方法によりコートされたステントを示す顕微鏡写真である。

【図6】約13重量%のコーティング溶液を用いて本発明のコーティング方法によりコートされたステントを示す顕微鏡写真である。

【図7】コートされたステントのインピット放出プロフィールを示すグラフ図である。

【図8】コートされたステントのインピット放出プロフィールを示すグラフ図である。

【符号の説明】

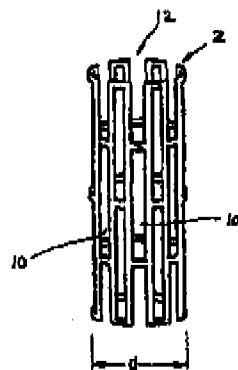
2 ステント

6 心棒

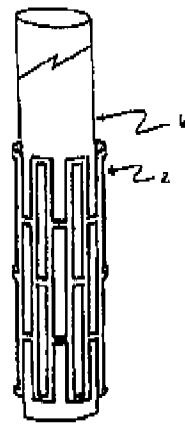
(15)

特開2000-51367

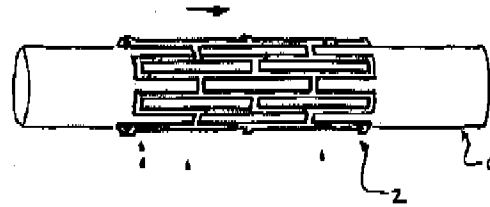
【図1】



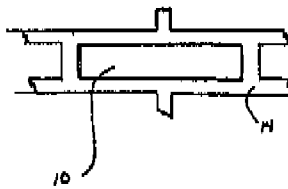
【図2】



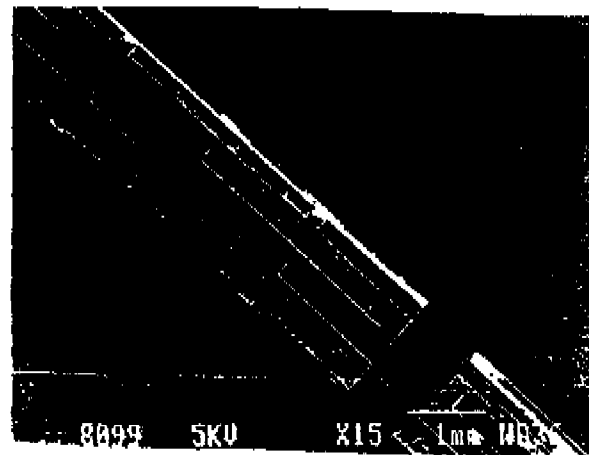
【図3】



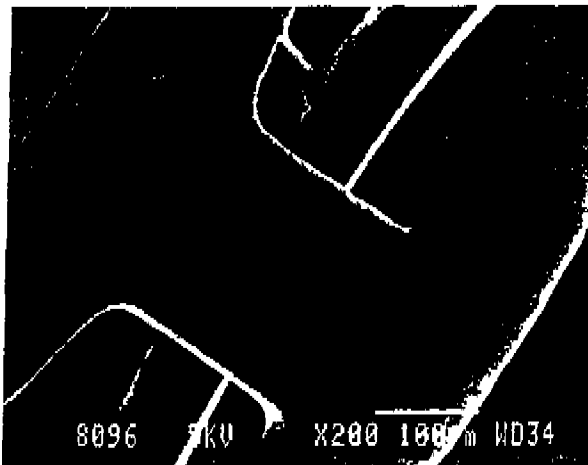
【図4】



【図5】

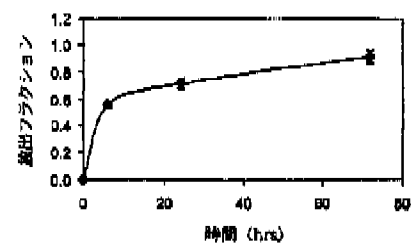


【図6】



【図8】

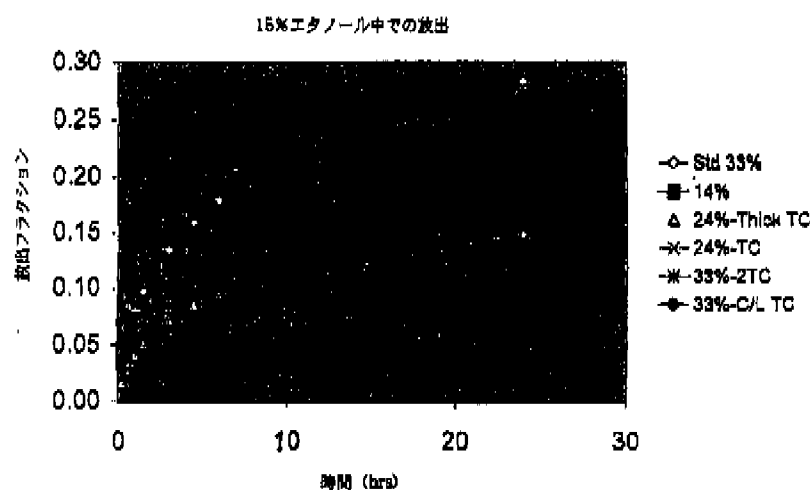
インビボパラマイシン放出



(16)

特開2000-51367

【図7】




---

 フロントページの続き

(72)発明者 マーク・ビー・ローラー  
 アメリカ合衆国、08902 ニュージャージー  
 州、ノース・ブランズウィック、クイン  
 ス・プレイス 9

(72)発明者 ジェラード・エイチ・ラーノス  
 アメリカ合衆国、08886 ニュージャージー  
 州、スチュワーツビル、ミーガン・サー  
 クル 1514

(72)発明者 グレゴリー・エイ・コピア  
 アメリカ合衆国、08853 ニュージャージー  
 州、ネシャニック、ロングフィールド・  
 ドライブ 58